

Akutní cor pulmonale – stále aktuální komplikace cystické fibrózy

MUDr. Marcela Kreslová, Ph.D.¹, MUDr. Adéla Skalická¹, MUDr. Veronika Schwarzová¹,
MUDr. Zuzana Horková¹, MUDr. Jiří Bejček, Ph.D.², prof. MUDr. Josef Sýkora, Ph.D.¹

¹ Dětská klinika, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni, Fakultní nemocnice v Plzni

² Klinika zobrazovacích metod, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni, Fakultní nemocnice v Plzni

Cystická fibróza (CF) je závažné s věkem progredující autozomálně recesivně dědičné multiorgánové onemocnění. Snaha o maximální kompenzaci základního onemocnění, prevenci a časnou léčbu komplikací je podstatou léčebného přístupu k nemocným s CF. Častou příčinou respiračního zhoršení bývá akutní exacerbace základního onemocnění či pneumonie, ale diferenciativně diagnosticky je nutno pátrat i po vzácnějších příčinách dyspnoe.

CF řadíme k nemocem s vyšším rizikem kardiovaskulárního onemocnění (KVO). Nejčastější kardiovaskulární komplikací je cor pulmonale. Od pubertálního období je plicní embolie jednou z neobvyklých příčin akutní dušnosti u CF, někdy již s obrazem akutního cor pulmonale, jak dokládá prezentovaná kazuistika 18,5leté dívky.

Klíčová slova: cystická fibróza, děti, cor pulmonale, plicní embolie, dušnost.

Acute cor pulmonale – current complications of cystic fibrosis

Cystic fibrosis (CF) is a severe age-progressive autosomal recessively inherited multiorgan disease. The essence of the therapeutic approach to patients with CF is the effort to maximally compensate for the underlying disease, prevention and early treatment of complications. Acute exacerbations of the underlying disease or pneumonia are a common cause of respiratory deterioration, but it is also necessary to look for the rarer causes of dyspnea as a differential diagnosis.

CF is one of the diseases with a higher risk of cardiovascular disease. The most common cardiovascular complication is cor pulmonale. Since adolescence, pulmonary embolism has been one of the causes of acute dyspnea, sometimes with an image of acute cor pulmonale, as evidenced by the presented case report of an 18.5-year-old girl.

Key words: cystic fibrosis, children, cor pulmonale, pulmonary embolism, dyspnea.

Úvod

Cystická fibróza (CF) je nejčastější vrozené letální onemocnění bělošských populací s incidencí 1 : 6330 živě narozených dětí (1). V národním registru České republiky je vedeno 337 nemocných starších 18 let (50,2 %) z celkového počtu 672 žijících pacientů s CF (2).

Vývoj CF nelze predikovat ani při stále se zlepšujících diagnostických možnostech. Novou terapeutickou možností při splnění věkového a genetického indikačního kritéria se jeví léčba modulatory CFTR proteinu

ovlivňující defektní protein jako korektory či potenciátory (3, 4, 5, 6). Pro ostatní nemocné je aktuálně jedinou možností zintenzivnění symptomatické léčby se začleněním přístroje PhysioAssist Simeox do každodenního režimu k usnadnění expektorace.

CF patří mezi onemocnění, která jsou spojena s vyšším rizikem kardiovaskulárního onemocnění (KVO) (7). Nejčastější kardiovaskulární komplikací je cor pulmonale vyvolané zvýšeným tlakem v arteria pulmonalis v důsledku chronické nebo opakované hypoxie při

postupně progredujícím plicním postižením, plicní hypertenzi, ale i opakované exacerbace respirační infekce. Plicní hypertenze se vyskytuje téměř u třetiny nemocných (8). Dilatační kardiomyopatie je v současnosti vzácnou komplikací, převážně u nemocných s dosud nediagnostikovanou CF. U dospělých či dospívajících se naopak častěji setkáváme s plicní embolií (PE) (9), vznikající nejčastěji embolizací krevní sraženiny do plicnice, v 90 % je zdrojem hluboká žilní trombóza (HŽT) dolních končetin. Literární údaje, týkající se výskytu PE jako



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Marcela Kreslová, Ph.D., kreslovam@fnplzen.cz
Dětská klinika, Fakultní nemocnice a LF UK v Plzni
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň

Cit. zkr: Pediatr. praxi 2021; 22(1): 62–66
Článek přijat redakcí: 12. 8. 2020
Článek přijat k publikaci: 1. 11. 2020

komplikace CF v dětském věku, jsou jen sporadické (9), v dětském věku se jedná o vzácnou komplikaci s incidencí 8,6–57/100 000 hospitalizovaných dětí (10), v běžné populaci je výskyt 10krát nižší.

Diagnostika PE je založena na CT angiografii. Zvyšující se dostupnost tohoto vyšetření prokázala mnohem vyšší prevalenci PE v dětské populaci než se původně předpokládalo (11, 12). U afroamerického etnika je výskyt 2–3× vyšší (1,10). Nejrizikovější věkovou skupinou jsou adolescenti. Rizikové faktory se liší podle věku nemocného. K rizikovým faktorům PE řadíme zejména zavedení dlouhodobý centrální žilní katétr (CŽK), pourazovou imobilizaci, nádorové onemocnění, vrozené srdeční vady, vrozené či získané trombofilie. Hormonální antikoncepce (HAK) zvyšuje riziko vzniku tromboembolické nemoci (TEN) v prvních 3 měsících užívání a závisí na formě podání, dávce hormonů a přítomnosti trombofilie u nemocné (1). V novorozeneckém a kojeneckém věku je většinou přítomno více rizikových faktorů současně, častou příčinou PE je dehydratace, sepse, poporodní asfyxie nebo přítomnost centrální žilní invaze (1, 10, 11).

Klinický obraz PE je u dětí velmi variabilní, a proto i zrádný. PE může probíhat asymptomaticky (16 %), ale diagnóza PE může být zaměněna za pneumonii, sepsi, srdeční selhání či projev malignity. Mezi klinické projevy PE patří dyspnoe (70–95 %), pleurální bolest na hrudi, kašel, výjimečně i hemoptýza či synkopa. V objektivním nálezu dominuje tachypnoe, v 50 % je přítomen poslechový nález chrápků, u třetiny nemocných bývá tachykardie, výjimečně je projevem PE i systémová hypotenze či šok v důsledku hemodynamické nestability. Přítomnost respirační symptomatologie a současně minimálně dvou rizikových faktorů PE je indikací k provedení zobrazovacího vyšetření. Dle závažnosti dělíme PE na tři rizika časného úmrtí, přičemž vysoké riziko je u nemocných s hemodynamickou nestabilitou (šok, hypotenze), se známkami dysfunkce pravé komory při zobrazovacím vyšetření a s laboratorními pozitivními kardiomarkery (troponin, NT-pro BNP).

Autoři prezentují kazuistiku dospívající dívky se vzácnou komplikací CF, plicní embolií s akutně vzniklým cor pulmonale.

Obr. 1. RTG plic 2 měsíce před přijetím v době léčby ABPA. Oboustranně difúzně zhrubělá splývající plicní kresba. ABPA – alergická bronchopulmonální aspergilóza



Kazustika

Dívce ve věku 13,5 let byla diagnostikována CF pankreaticky suficientní. Potní test provedený v době stanovení diagnózy CF byl pozitivní s hodnotami chloridů v potu 116 a 121 mmol/l (norma < 30 mmol/l). Geneticky byly potvrzeny mutace CFTR genu R347P a G542X.

Z důvodu vyšší respirační nemocnosti byl ve věku 3 a 13 let proveden potní test, avšak s nedostatečným množstvím sbíraného potu. Dívka byla v dobrém výživovém stavu, s dobrou tolerancí zátěže, na zavedené antiastmatické terapii. Na zahájené symptomatické léčbě CF byla dále stabilní, s minimální expektorací při pravidelně prováděné respirační fyzioterapii, s mírnou obstrukční poruchou ventilace, s endoskopicky opakovaně potvrzenou mukostázou v již centrálních dýchacích cestách. Po dovršení 18 let došlo u dívky kolonizované *Staphylococcus aureus* k celkovému zhoršení i přes velmi dobrou compliance, s nutností frekventní antimikrobiální terapie, bez odpovídající klinické odezvy.

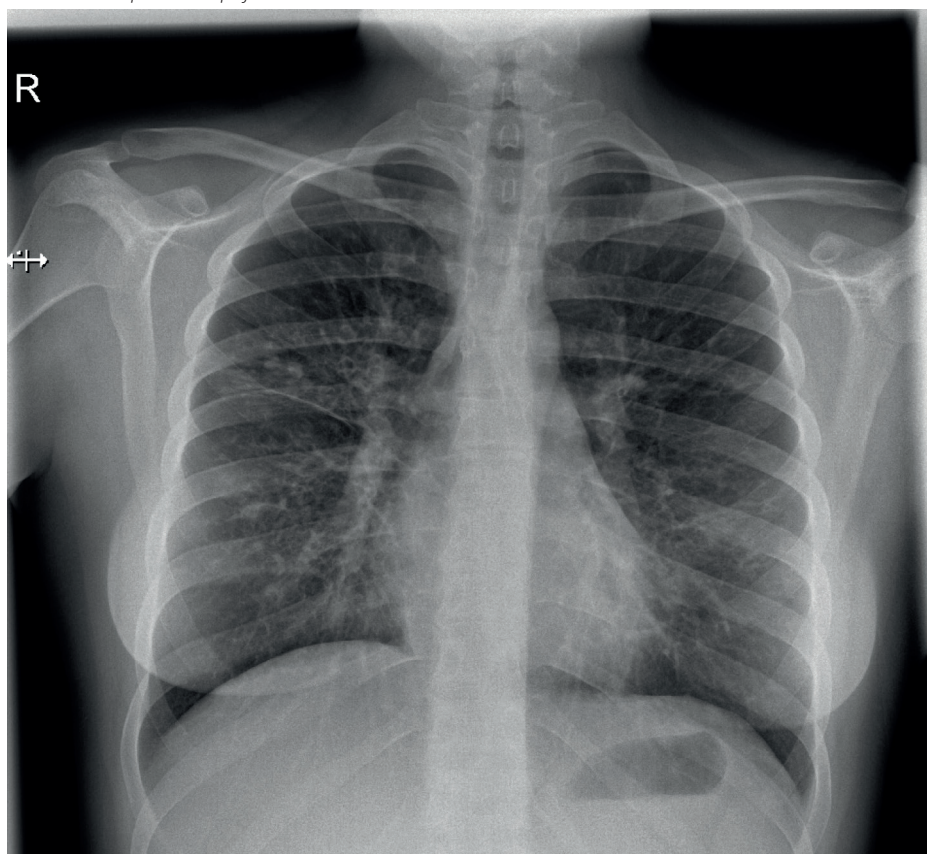
Komplikacemi CF byly hepatobiliární postižení (cholelitiáza), nosní polypóza s nutností opakované operační revize a ve věku

18,5 let první ataka alergické bronchopulmonální aspergilózy (ABPA, IgE 801 kIU/l, sIgE *Aspergillus fumigatus* 79,9 kIU/l) s dobrou léčebnou odezvou, avšak s rozvojem akutní pankreatitidy. Po залечení byl celkový stav dívky klinicky, funkčně a laboratorně stabilizovaný, funkční i radiologický obraz odpovídaly optimálním nálezům pacientky (obr. 1). Dívka se těšila na vysněný přímořský pobyt.

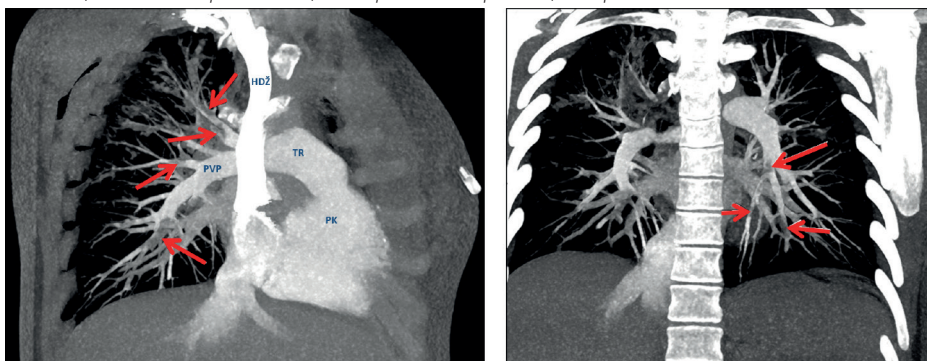
Pacientka se dostavila k akutnímu pediatrickému vyšetření pro progredující, den trvající ponáhavou dušnost se zvracením bez průjemovitých stolic či febrilních teplot, s difúzní bolestí hlavy a intolerancí tekutin. V období akutně vzniklých obtíží byla krátce po aplikaci dvou pulzů methylprednisolonu, léčena celkovým antivytkotikem (itraconazol) pro ABPA. Při přijetí byla pacientka afebrilní, kardiopulmonálně kompenzovaná, bez signifikantního zahlenění a klidové dušnosti, s mírnou tachypnoe a dráždivým neproduktivním kašlem, unavená, zvracející, hraničně hydratována, na vzduchu s hraniční saturací krve kyslíkem (SpO₂ 94 %). Dolní končetiny byly klinicky bez známek TEN. Vstupně provedený RTG snímek plic byl bez akutního nálezu, naopak s regresí chronických plic-

ních změn (obr. 2). Laboratorně byly nízké zánětlivé parametry, krevní plyny s obrazem kompenzované metabolické alkalózy s hypoxemií 5,8 kPa (norma 6,5–11,5 kPa) a elevací laktátu 3,5 mmol/l (norma < 1,8 mmol/l). Sonografický ani laboratorní náález nesvědčil pro recidivu pankreatitidy. V rámci diferenciální diagnózy byla zvažována akutní exacerbace respirační infekce, byla zahájena antimikrobiální a intenzivní inhalační bronchodilatační léčba, oxygenoterapie. Během několika hodin se klinický stav pacientky výrazně zhoršil, kontrolní RTG snímek plic provedený s odstupem 12 hodin opět neprokázal jednoznačná zánětlivá ložiska, ale již potvrdil progresi plicní kresby. Progredující tachydyspnoe a oxygenodependence bez adekvátní odezvy na bronchodilatační terapii, laboratorně progredující elevace laktátu (7,6–9,5 mmol/l) s elevací D-dimerů (4,4 mg/l při normě do 0,5 mg/l) byly indikací k doplnění dalšího zobrazovacího vyšetření. CT angiografie plicnice potvrdila rozsáhlou oboustrannou PE s dilatací pravostranných srdečních oddílů (obr. 3 a 4). Cíleným dotazem jsme zjistili v předchorobí přechodný, lehce bolestivý otok levého lýtky se spontánní regresí a užívání HAK pro akné. Kardiomarkery byly pozitivní: tropoin 117 ng/l (norma < 14 ng/l), NT-pro BNP 2989 ng/l (norma < 125 ng/l). Duplexní ultrasonografické vyšetření (DUSG) žilního řečiště dolních končetin ozřejmilo hlubokou žilní trombózu popliteokrurálně vlevo. Pacientka byla přeložena na kardiologickou JIP, bez indikace k systémové trombolýze. Zahájená terapie nefrakcionovaným heparinem byla s promptní klinickou odezvou, dívka byla postupně převedena na nízkomolekulární heparin (LMWH). Echokardiografické vyšetření potvrdilo dilataci a středně těžkou dysfunkci pravé srdeční komory s D-shape levé komory srdeční. Dále byla dívka stabilizovaná (afebrilní, eupnoická, s minimální potřebou oxygenoterapie). Opakované kontroly DUSG žil dolních končetin byly s regresí původního nálezu, přesto se však i při plné antikoagulační léčbě nově objevila trombóza levé v. tibialis anterior. Nízkomolekulární heparin jsme proto nahradili inhibítorem aktivovaného faktoru Xa plazmatického systému krevního srážení (rivaroxaban). Dívka byla dimitována 20. den na orální antikoagulační terapii s doporučenou

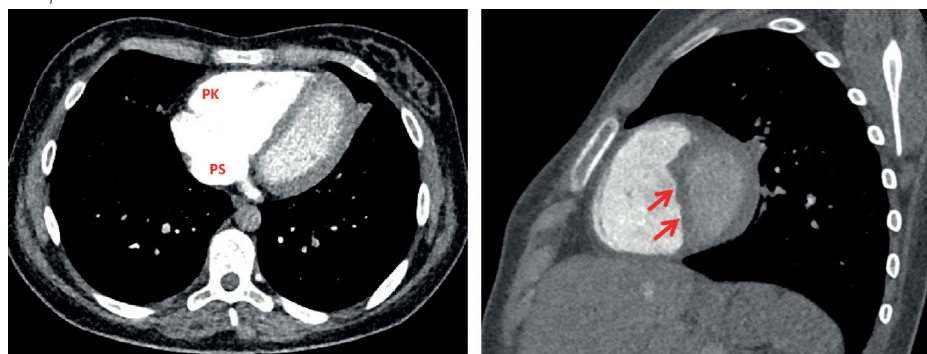
Obr. 2. RTG plic v den přijetí



Obr. 3. CTA plicnice – sagitální řez. Pohled na obě hlavní větve plicnice. Šípky označují defekty v náplni kontrastní látky odpovídající segmentálním a subsegmentálním embolům ve větvích plicnice. HDŽ – horní dutá žíla, TR – truncus pulmonalis, PVP – pravá větev plicnice, PK – pravá komora



Obr. 4. CTA plicnice – axiální a sagitální řez. Zvětšení pravostranných srdečních oddílů. Šípky označují napřímení mezikomorového septa jako známky akutního cor pulmonale v CT obraze. PK – pravá komora, PS – pravá síň



dispenzární angiologickou péčí. DUSG obraz i kardiologický náález se plně znormalizovaly, avšak klinický stav pacientky v následujících 12 měsících nebyl zcela uspokojivý z důvodu velmi častých středně závažných akutních exacerbací, opakujících se v rozmezí 4 až 5 týdnů.

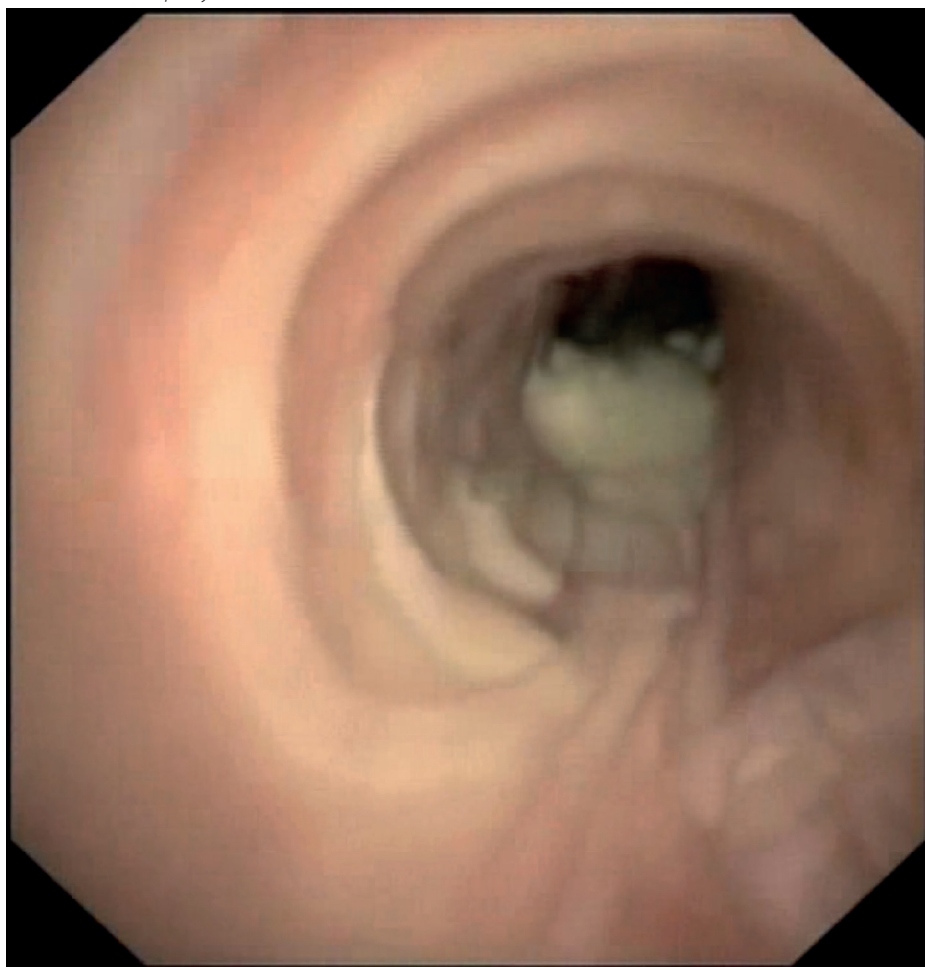
Opakované akutní exacerpace při nemožnosti efektivní expektorace při již dříve bronchoskopicky potvrzené mukostáze (obr. 5 a 6) byly důvodem cyklicky orálně podávané antibiotické léčby. Simeox jako součást každodenní respirační fyzioterapie vedl k účinnému odhlnění, subjektivnímu zlepšení ve smyslu ústupu kašle i zahlnění a k objektivnímu zlepšení plicních funkcí již po týdnu pravidelného denního užívání přístroje. Největším benefitem pro naši pacientku byla výrazná minimalizace potřeby antibiotické léčby při významné regresi akutních exacerbací vedoucí k celkovému zlepšení kvality života.

Diskuze

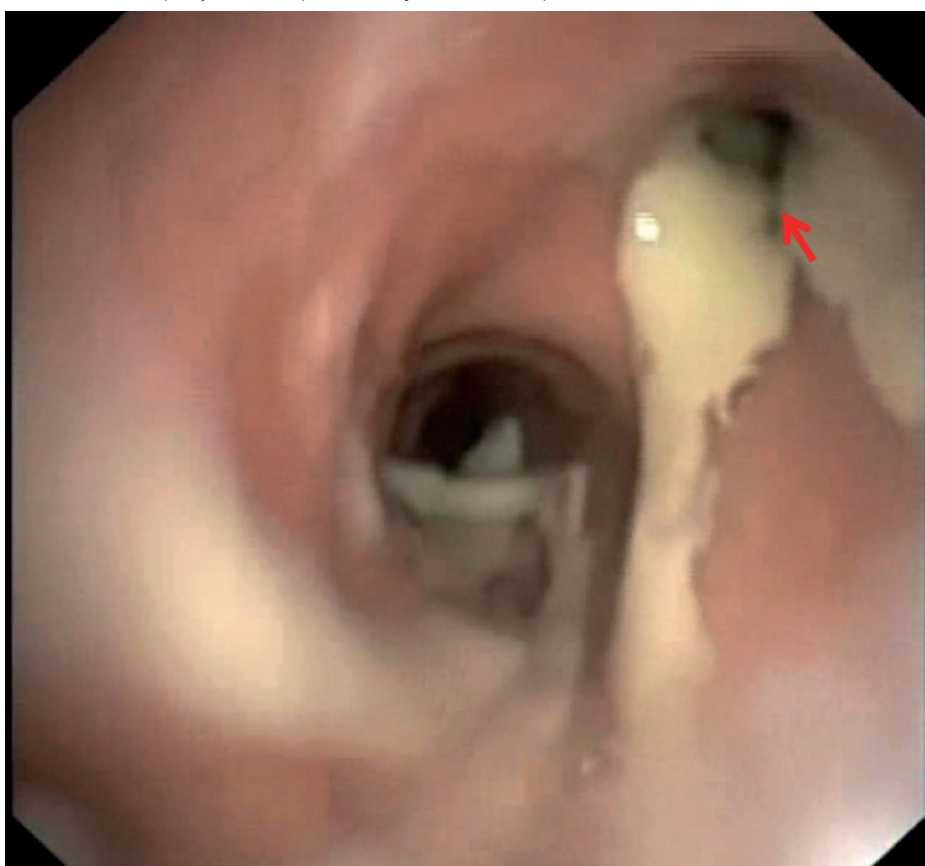
Akutní cor pulmonale se projevuje dilatací a dysfunkcí pravé komory v důsledku akutní prekapilární plicní hypertenze, jejíž nejčastější příčinou je masivní plicní embolie (13). Z dostupných literárních údajů vyplývá souvislost mezi chronickým zánětlivým onemocněním a zvýšeným rizikem TEN i obecně vyšším výskytem KVO (7).

Rizikovými faktory TEN jsou vrozené trombofilní stavy, mezi které řadíme zejména vrozený deficit antitrombinu, vrozený deficit proteinu S a C, Leidenskou mutaci a protrombinovou mutaci. Dalšími, získanými, rizikovými faktory jsou obezita, užívání HAK, imobilizace, dehydratace, nikotinismus, malignita, chemoterapie, dlouhodobý ČŽK, lupus antikoagulans a HŽT či PE v anamnéze. Specificky u CF je rizikovým faktorem zvýšení koagulačního faktoru VIII v důsledku chronického zánětlivého procesu a též dlouhodobá systémová kortikoterapie. Genetickým vyšetřením provedeným před zahájením HAK byla u naší pacientky zjištěna mutace genu pro MTHFR v homozygotní formě (C677T), která ale nepředstavuje rizikový faktor TEN. Význam vyšetření D-dimerů spočívá v jejich negativní prediktivní hodnotě vylučující TEN, naopak vzhledem k jejich nespecifitě bývají vyšší hladiny i u infekčních či traumatických stavů.

Obr. 5. Endoskopický obraz – trachea



Obr. 6. Endoskopický obraz – šipka označuje obturaci ústí pravého horního bronchu hlenem



Námi prezentovaná kazuistika obrací pozornost k diferenciální diagnostice dušnosti u nemocných s CF a vzniku PE při primárně negativním RTG nálezů. Současně zdůrazňujeme důležitost cílené anamnézy s ohledem na rizikové faktory TEN i při negativním nálezů na dolních končetinách. U naší pacientky se jednalo o akutně vzniklou ponámahovou, postupně klidovou dušnost v důsledku oboustranné PE s klinicky vyšším středním rizikem při popliteokrurální žilní trombóze levé dolní končetiny velmi pravděpodobně při užívání HAK (dermatologická indikace). Častým problémem dospívajících je nadužívání HAK, přičemž tuto léčbu nevnímají jako terapii ve vlastním slova smyslu a užívání HAK primárně lékaři nesdělují. Vyšší riziko kardiovaskulárních komplikací a rozvoj PE u naší pacientky s CF vycházelo z koincidence několika rizikových faktorů, zejména chronického zánětlivého procesu v rámci základního onemocnění, užívání HAK, systémové kortikoterapie

a obezity (BMI 27,8). Vzhledem k často vyššímu prahu bolestivosti u nemocných s chronickým onemocněním je současně i jiné vnímání potíží, s častou disimulací, zvláště ve snaze o uskutečnění vysněného pobytu či obavy z hospitalizace.

Závěr a doporučení pro praxi

Na prezentované kazuistice dívky s pozdě diagnostikovanou CF dokládáme důležitost správné interpretace potního testu, význam novorozeneckého screeningu a aktuální možnosti terapie. V diferenciální diagnostice akutně vzniklé dušnosti u adolescentů s CF je nutné vzít v úvahu vyšší riziko kardiovaskulárních komplikací.

Pacienti s CF si zaslouží velkou pozornost lékařské veřejnosti se snahou o maximální ovlivnění všech rizikových faktorů KVO. Riziko KVO u pacientů s CF stoupá již od dětského věku (7). Hormonální antikoncepci je důležité u dívek s CF velmi pečlivě zvažovat, u chronic-

kého onemocnění je zvýšené riziko tromboembolie. Nezbytným předpokladem minimalizace rizika KVO je snaha o individualizovanou kompenzaci základního onemocnění, která je obecným terapeutickým trendem s cílem udržet či zlepšit kvalitu života, maximálně prodloužit délku života a současně snížit komplikace základního onemocnění. V rámci dispenzární péče jsou u nemocných s CF vedeny pravidelné kardiologické kontroly již od časného kojeneckého věku.

Souhrnně bychom chtěli poukázat na důležitost aktivního vyhledávání rizikových faktorů se snahou o cílenou, časnou detekci minimalizující rozvoj dalších komplikací již tak velmi závažného onemocnění. V období puberty může být PE vzácně jednou z příčin akutních kardiovaskulárních komplikací u CF, proto je nezbytné diferenciálně diagnosticky pátrat i po vzácnějších příčinách akutní dušnosti u nemocných s CF.

LITERATURA

1. Pohunek P, Koťátko P, Tuková J, et al. Dětská pneumologie. Praha: Mladá fronta, a. s., 2018; 686 s.
2. Český registr cystické fibrózy [Online]. 10. 07. 2020. <https://cfregistr.cz/>.
3. Konstan MW, McKone EF, Moss RB, et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Lancet Respir Med.* 2017; 5: 107–118.
4. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-

- controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2017; 5: 557–567.
5. Sala M, Jain M. Tezacaftor for the treatment of cystic fibrosis. *Expert Review of Respiratory Medicine* 2018; 12 (9): 725–732.
6. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF. Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med.* 2017; 377: 2013–2023.
7. Kreslová M, Sýkorová A, Jehlička P, et al. Pletysmografické a biochemické metody jako nové možnosti neinvazivního hodnocení endotelové dysfunkce u dětí s CF – kombinovaný diagnostický přístup. *Česko-Slov Pediat* 2019; 74 (7): 400–409.
8. Vávra V, et al. Cystická fibróza. Praha: Grada, 2006: 516 s.
9. Flight WG, Bright-Thomas RJ, Butterfield S, Jones AM,

- Webb AK. A therapeutic conundrum: recurrent cystic-fibrosis-related haemoptysis complicated by acute pulmonary embolism. *Thora.* 2012; 67: 931–932.
10. Zaidi AU, Hutchins KK, Rajpurkar M. Pulmonary Embolism in Children. *Frontiers in Pediatrics* 2017; 5: 170.
11. Thacker PG, Lee EY. Pulmonary Embolism in children. *American Journal of Roentgenology* 2015; 204: 1278–1288.
12. Kritsaneepaiboon S, Lee EY, Zurakowski D, et al. MDCT Pulmonary Angiography Evaluation of Pulmonary Embolism in Children. *American Journal of Roentgenology* 2009; 192: 1246–1252.
13. Homolka J. Cor pulmonale. *Postgraduální medicína* 2003; 6: 616–620.